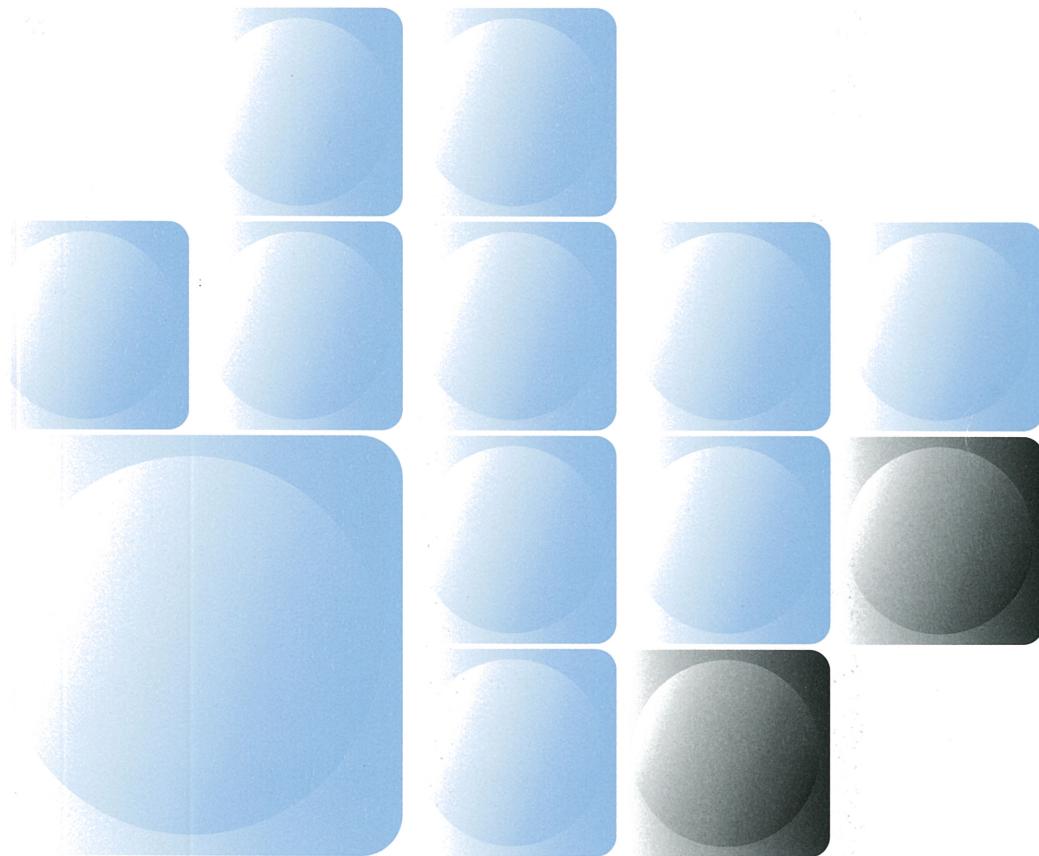


日本骨代謝学会学術集会

The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Bone and Mineral Research

プログラム抄録集 Program & Abstracts



会長 小守 壽文(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 細胞生物学分野)

会期 2018年7月26日(木)~28日(土)

会場 長崎ブリックホール

〒852-8104 長崎市茂里町2-38

TEL: 095-842-2002 FAX: 095-842-2330

長崎新聞文化ホール アストピア

〒852-8104 長崎市茂里町3-1

TEL: 095-844-2412 FAX: 095-848-4856

日本骨代謝学会

ホームページ

<http://www2.convention.co.jp/36jsbmr>



(臨床系)

岡田 寛之 (東京大学大学院 医学系研究科 整形外科)

(O-15) 「CTLA4-Ig による破骨細胞直接抑制機序の解明および臨床効果の検証」

高士 祐一 (徳島大学先端酵素学研究所 糖尿病臨床・研究開発センター)

(O-42) 「FGFR1 は FGF23 濃度を制御する骨におけるリン感知分子である」

尾市 健 (東京大学大学院 医学系研究科 整形外科)

(O-46) 「Adamts17 は microfibril 形成を介して TGF- β シグナルを調整し、骨格成長に関与する」

永田 向生 (東京大学大学院 医学系研究科 整形外科)

(O-47) 「Runx3 は関節軟骨に保護的に作用する」

優秀ポスター賞

住谷瑛理子 (北海道大学 遺伝子病制御研究所 感染病態分野)

(P1-01) 「胎仔期の骨髓腔形成に寄与する破骨細胞誘導細胞の同定」

森石 武史 (長崎大学 医歯薬学総合研究科 細胞生物学分野)

(P1-02) 「オステオカルシンはアパタイト結晶のコラーゲン線維に沿った配向に必須であり、長軸方向の骨強度を維持する」

王 紫儀 (岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 歯科矯正学分野)

(P1-15) 「Mechanical signals influence circadian clock genes in murine osteocytes: implications for spatial distribution of sclerostin」

藤原 稔史 (九州大学 医学部 整形外科)

(P1-42) 「LIS1 は M-CSF・RANKL シグナルと CDC42 を介して破骨細胞分化を制御する」

ポスター 02 シグナル・転写因子・幹細胞・硬組織再生

座長：田村 正人（北海道大学大学院 歯学研究院 口腔分子生化学教室）

- P1-10 Wnt3a 制御下における miRNA の骨芽細胞分化解析
伏見 滋子（川崎医科大学 公衆衛生学）

- P1-11 KLF4 は軟骨細胞において HDAC3 を介して MMP13 の発現を制御する
鬼頭 昭吉（大阪大学大学院 歯学研究科 口腔解剖学第一教室）

- P1-12 ビタミン A- レチノイン酸受容体シグナルは骨芽細胞遊走能を向上させる
植田 智恵（大阪歯科大学 歯学部）

- P1-13 Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) は間葉系幹細胞からの骨分化に関与する
高藤 義正（近畿大学医学部 再生機能医学教室）

- P1-14 骨分化の新規ハイスクールスクリーニング系樹立の試み
奈良井 節（鳥取大学医学部 感覚運動医学講座 口腔顎顔面病態外科学分野）

ポスター 03 口腔・硬組織病変 1

座長：吉村 篤利（長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 歯周歯内治療学分野）

- ☆ P1-15 Mechanical signals influence circadian clock genes in murine osteocytes: implications for spatial distribution of sclerostin
王 紫儀（岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 歯科矯正学分野）

- P1-16 HLA ハプロタイプホモ iPS 細胞からのエクソソームの精製
清水 雄太（朝日大学歯学部 口腔感染医療学講座歯周病学分野）

- P1-17 好中球と破骨細胞が骨創傷治癒に与える影響
杉原 明通（福岡歯科大学 咬合修復学講座）

- P1-18 歯根膜から分泌される Sclerostin はパラクリン作用を介して骨細胞の SOST/Sclerostin 発現を制御する
小田垣直弥（岡山大学病院 矯正歯科）

- P1-19 歯周病モデルマウスに対する抗 RANKL 抗体の歯槽骨破壊抑制効果
栗谷 未来（昭和大学歯学部 スペシャルニーズ口腔医学講座 障害者歯科）

- P1-20 矯正力負荷時における歯根周囲骨代謝への塩化リチウムの影響 - ラットを用いた実験 -
佛坂 斉社（長崎大学医歯薬学総合研究科 歯科矯正学分野）

P1-13 Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) は間葉系幹細胞からの骨分化に関与する

高藤 義正, 辰巳 公平, 石田 昌義, 河尾 直之,
岡田 清孝, 松尾 理, 梶 博史

近畿大学医学部 再生機能医学教室

【背景】 PAI-1 は線溶系阻害因子として知られているが、私共はこれまでマウスにおいて、PAI-1 が糖尿病やステロイド性骨粗鬆症による骨修復遅延の病態に関与することを明らかにしてきた。一方、進行性骨化性線維異形成症 (FOP) は全身の骨格筋が進行性に骨化する遺伝性疾患で、BMP、TGF- β 、アクチビンのシグナルがその病態に関与することが示されている。また、FOP 患者由来 iPS 細胞で、対照 iPS 細胞と比較して、発現が最も増加する因子として、MMP-1 と PAI-1 があげられ、PAI-1 阻害剤は iPS 細胞から間葉系幹細胞 (MSC) への分化を阻害することが報告されている。私共は以前の研究で、PAI-1 添加がマウス初代骨芽細胞の ALP 活性や石灰化を抑制することを明らかにしたが、MSC の分化過程における PAI-1 の役割については不明である。そこで本研究では、MSC からの骨分化過程における PAI-1 の役割について、PAI-1 欠損マウスを用いて検討した。【方法・結果】 MSC として、野生型あるいは PAI-1 欠損雄マウスから得た骨髄あるいは脂肪組織由来 MSC(BM-MSC, ADSC)、マウス間葉系 ST-2 細胞を用いた。MSC あるいは ST-2 細胞における PAI-1 mRNA の発現は、BMP-2 添加による骨芽細胞分化とともに増加した。PAI-1 欠損は、BMP-2 添加による BM-MSC, ADSC あるいは骨髄細胞から骨芽細胞への分化 (Osterix, ALP 発現) を有意に阻害した。また、ST2 における siRNA による内因性 PAI-1 発現抑制は、BMP-2 添加による骨芽細胞分化を阻害した。一方、ADSC, ST-2 細胞において、PAI-1 欠損や発現抑制は、BMP-2 や TGF- β による Smad1/5 あるいは Smad2/3 リン酸化には影響を及ぼさず、PAI-1 の作用は BMP, TGF- β による受容体や Smad リン酸化のレベルによるものではないことが示唆された。【考察および結論】 本研究の結果から、マウスにおいて、PAI-1 が MSC から骨芽細胞への分化に関与することが初めて明らかとなった。



P1-15

Mechanical signals influence circadian clock genes in murine osteocytes: implications for spatial distribution of sclerostin

王 紫儀¹, 石原 嘉人², 小田垣直弥²,
イスライン イ¹, 上岡 寛¹

岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 歯科矯正学分野¹, 岡山大学病院 矯正歯科²

【Objective】 To investigate the changes in the spatial distribution of sclerostin during orthodontic tooth movement (OTM) and screened out possible regulatory mechanisms using a bioinformatics analysis.

【Methods】 The profile of sclerostin, an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, in the alveolar bone was analyzed based on the percentage of sclerostin-positive cells, histograms of the gray levels, and the mean power frequency (MPF) derived from the fast Fourier transform. The gene expression profiles of GSE42874 were obtained from the Gene Expression Omnibus (GEO) database to screen out possible mechanisms. In addition, an *in vitro* study was performed to validate the results of the bioinformatical analysis.

【Results】 During OTM, the spatial distribution of sclerostin was changed in a certain pattern. Spearman's rho and multiple linear regression showed that the percentage of sclerostin-positive cells was associated with the MPF of its spatial distribution profile. The differentially expressed genes from GSE42874 that were enriched in gene ontology (GO) biological process terms were mainly associated with biological processes related to the immune response and the circadian rhythm. The expression levels of core circadian clock genes (Clock, Bmal1, Per1, Per2, Per3, Cry1 and Cry2) were dramatically decreased in osteocytic MLO-Y4 cells that were compressed by static force; however, only Per2, Per3 and Cry1 were decreased in MLO-Y4 cells cocultured with compressed human periodontal ligament (PDL) cells.

【Conclusion】 Our findings indicated that OTM induced a change in the spatial distribution of sclerostin, and that this may have a biological function. Cross-talk between PDL cells and osteocytes had an impact on the mechanical force-induced change in the expression of core circadian clock genes in osteocytes.

P1-14 骨分化の新規ハイスクリーニング系樹立の試み

奈良井 節

鳥取大学医学部 感覚運動医学講座 口腔顎顔面病態外科学分野

【目的】 骨再生分野は臨床的に非常にニーズの高い分野であるが、未だ実用化に向けての課題は多くさらなる骨再生研究が望まれる。我々はヒト間葉系幹細胞 (hMSC) を用いて効率的な骨分化誘導法の開発を目指してきた。hMSC は様々な分化段階を経て骨細胞へと分化するが、骨分化マーカーとして、オステオポンチン (OPN) が比較的早い段階で、オステオカルシン (OCN) が比較的遅い段階で発現することが知られている。これまでに、骨分化マーカーの一つであるオステオカルシン (OC) プロモーター制御下にルシフェラーゼレポーターを安定的に導入した hMSC を樹立し、骨分化の定量的な評価が可能なことを確認している。しかし、この方法は基本的にエンドポイントアッセイであること、オステオカルシンが骨分化後期のマーカーであることなどから、生細胞での分化過程の経時的な評価のためには更なる改良が望まれる。【材料および方法】 hMSC から骨芽細胞への分化の全工程を視覚化可能にするために骨分化中期から後期 (骨芽細胞) のマーカーであるオステオカルシン (OC) に加え、骨分化前期から中期 (前骨芽細胞) のマーカーであるオステオポンチン (OP) の 2 種類の骨分化マーカーを選択した。一段階反応で目的遺伝子をゲノムの pseudo attP 配列に組み込めるシステムである Phi C31 インテグラーゼ発現プラスミドを利用して遺伝子導入を行った。レポーターに蛍光タンパク質群を用いることで、骨分化誘導の行程を生細胞で経時的に検出できるモニター hMSC の樹立を計画した。【結果・結論】 現在、OC-GFP(緑色発光タンパク質), OP-GFP のレポータープラスマミド作製に成功し、各々を安定に発現する hMSC 株の取得を進めている。将来的には OC-GFP, OP-mCherry (赤色蛍光タンパク質) の二つの蛍光レポーターを同時に搭載した人工染色体ベクターを構築し、フローサイトメトリーによる各分化段階の細胞の純化や分化促進作用のある化合物のスクリーニングを行う予定である。ともに生体での応用だけではなく、骨分化の機序を解明することにもつながり、さらなる骨再生分野の基盤整備の準備となりうる。

P1-16

HLA ハプロタイプホモ iPS 細胞からのエクソソームの精製

清水 雄太¹, 川口 知子³, 小足 周平¹, 濵谷 俊昭¹,
手塚 建一²

朝日大学歯学部 口腔感染医療学講座歯周病学分野¹, 岐阜大学大学院 医学系研究科 組織器官形成分野², 岐阜大学大学院 医学系研究科 病態制御学講座 口腔病態学分野³

【背景・目的】 ヒト白血球抗原 (HLA) は、免疫系において自己と非自己を区別する上で重要な役割を果たしている。HLA 多ローカスホモの細胞は提示する自己抗原の種類が少なく、他家移植において拒絶されにくくと考えられる。しかし、細胞で他家移植を考えた場合、多量の細胞の必要性および時間やコスト、継代による細胞老化、移植した際の腫瘍化等の問題が起こってくる。又、近年、幹細胞からもエクソソームと呼ばれる直径 100nm 前後の細胞外小胞が多く分泌されていることが報告された。これらが免疫応答や組織修復など細胞間のコミュニケーションツールとして重要な役割があるということが示されている。そこで、我々はこれまでに保有する HLA ハプロタイプホモ (HHH) 歯髄細胞より誘導した iPS 細胞から分泌されるエクソソームに適した精製法を検討し、HLA の発現および各種マーカーの発現を検討した。【方法】 岐阜大学にて樹立した HHH-歯髄細胞から iPS 細胞を誘導し、ラミニンコート上で培養後、培養上清を回収し、超遠心分離法および抽出試薬 (miRCURY, EXIQON 社) にてエクソソームを精製した。精製したエクソソームは、ナノ粒子解析システム (Nanosight) およびウエスタンブロッティング (WB) にて評価した。又、miRNA 解析を行った。【結果】 超遠心法および miRCURY で、HHH-iPS 細胞の培養上清 1mlあたり 7×10^{10} 個程度のエクソソームが精製できた。Nanosight にて粒子の大きさのピークは 100nm 前後でほぼ一致していることが確認された。又、WB においては、CD9, CD81, CD63 および HLA クラス I の発現を認めた。miRNA 解析においては、hsa-miR-4459, hsa-miR-4281 等の発現を示した。【結論】 超遠心法と miRCURY で精製された HHH-iPS 細胞エクソソームは、HLA の発現を認め、ほぼ同じ粒状サイズおよび表面抗原、miRNA 発現パターンを示した。大量精製に適した超遠心法と精製が短時間でできる miRCURY で、ほぼ同じ特性をもったエクソソームが精製できる事が確認できた。使用目的によって使い分ける事が可能であろう。

Poster Presentation 02 13:30-14:30 Poster Exhibition Room / Nagasaki Astopia (2F)

Signal transduction / Stem cells / Tissue regeneration

Chair: Masato Tamura (Dept. of Biochemistry and Molecular Biology, Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University, Japan)

P1-10 Involvement of miRNAs in osteoblast differentiation using Wnt3a-overexpressing MC3T3-E1 cells

Shigeko Fushimi, Tsutomu Nohno, Hironobu Katsuyama

(Department of Public Health, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Japan)

P1-11 Kruppel-like factor 4 regulates Matrix metalloproteinase 13 expression through regulating Histone deacetylase 3 activity in chondrocytes

Akiyoshi Kito^{1,2}, Yuto Takeuchi¹, Makoto Abe¹

(Department of Oral Anatomy and Developmental Biology, Osaka University Graduate School of Dentistry, Osaka, Japan¹, Division of Special Care Dentistry, Osaka University Dental Hospital, Osaka, Japan²)

P1-12 Activation of vitamin A-retinoid receptor signaling promote osteoblast migration

Chie Ueda¹, Sayaka Otsubo¹, Miki Otsuka¹, Chie Kise¹, Ryuichiro Kobayashi¹, Fuka Takagi¹, Tadashige Nozaki¹, Tatsuro Miyake², Takayoshi Kawazoe³, Takuya Notomi⁴

(School of Dentistry, Osaka Dental University, Osaka, Japan¹, Department of Preventive and Community Dentistry, Osaka Dental University, Osaka, Japan², Osaka Dental University, Osaka, Japan³, Department of Pharmacology, Osaka Dental University, Osaka, Japan⁴)

P1-13 Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is involved in osteoblastic differentiation of mesenchymal stem cells

Yoshimasa Takafuji, Kohei Tatsumi, Masayoshi Ishida, Naoyuki Kawao, Kiyotaka Okada, Osamu Matsuo, Hiroshi Kaji

(Department of Physiology and Regenerative Medicine, Kindai University Faculty of Medicine, Osaka, Japan)

P1-14 The trial of new high-throughput screening system establishment of bone differentiation

Takashi Narai

(Division of Oral and Maxillofacial Biopathological Surgery, Department of Medicine of Sensory and Motor Organs, School of Medicine, Tottori University Faculty of Medicine, Japan)

Poster Presentation 03 13:30-14:30 Poster Exhibition Room / Nagasaki Astopia (2F)

Oral / Maxillofacial / Bone diseases 1

Chair: Atsutoshi Yoshimura (Department of Periodontology and Endodontology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Japan)

P1-15 Mechanical signals influence circadian clock genes in murine osteocytes: implications for spatial distribution of sclerostin

Ziyi Wang¹, Yoshihito Ishihara², Naoya Odagaki², Ei EI HSU HLAING¹, Hiroshi Kamioka¹

(Department of Orthodontics, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Okayama, Japan¹, Orthodontic Clinic, Okayama University Hospital, Okayama, Japan²)